



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等学校医学规划教材

(供临床·基础·预防·护理·检验·口腔·药学等专业用)

医学细胞生物学

主编 胡以平



高等教育出版社

Higher Education Press

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等学校医学规划教材
(供临床·基础·预防·护理·检验·口腔·药学等专业用)

医学细胞生物学

主编 胡以平

编者(以姓氏笔画为序)

左 伋	复旦大学
朱海英	第二军医大学
孙玉洁	南京医科大学
李冬娜	海南医学院
李红枝	广东药学院
李凌松	北京大学
李继承	浙江大学
杨抚华	四川大学
杨 恬	第三军医大学
杨保胜	新乡医学院
辛 华	山东大学
宋土生	西安交通大学
张 军	同济大学
陈誉华	中国医科大学
胡以平	第二军医大学
徐 晋	哈尔滨医科大学



高等教育出版社
Higher Education Press

内容简介

本书是普通高等教育“十一五”国家级规划教材,由来自国内 15 所院校的教师和专家共同完成。

本书以细胞在个体生长发育过程中的生物学行为为主线,系统地介绍了医学细胞生物学的基本理论、基本知识和基本技术。全书由 16 章组成,分为细胞的概述、细胞的结构及其功能、细胞的生命现象及其产生与延续、细胞与生物工程 4 个部分。该书特别注意了细胞生物学在医学教育中的公共性和实用性,并从宏观和发展的视角,引入了时空概念、数量概念和系统概念。

本书是医药院校各个专业的基础教材,也可供医学、药学及生物学相关专业的研究生、教师、科研人员、药师、临床医生,以及医师执业资格考试者使用。

图书在版编目(CIP)数据

医学细胞生物学/胡以平主编. —北京:高等教育出版社,2009.8

供临床·基础·预防·护理·检验·口腔·药学等专业用

ISBN 978-7-04-027277-2

I. 医… II. 胡… III. 人体细胞学:细胞生物学—高等学校—教材 IV. R329.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 095246 号

策划编辑 席雁 责任编辑 张好 封面设计 张楠 责任绘图 尹莉
版式设计 马敬茹 责任校对 王超 责任印制 韩刚

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100120
总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 北京中科印刷有限公司

开 本 889×1194 1/16
印 张 22.25
字 数 690 000

购书热线 010-58581118
咨询电话 400-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2009 年 8 月第 1 版
印 次 2009 年 8 月第 1 次印刷
定 价 37.50 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 27277-00

序

对于我国医学教育中细胞生物学学科的发展,我感到非常满意和欣慰。的确,一个现代的医学生,以及医学科学工作者,确实应当要有一个比较好的细胞生物学基础。因为细胞生物学在现代生物学中处于重叠核心学科(overlapping core discipline)地位,它的理论知识渗透到了医学科学的各个领域,是医学科学的基本组成部分,也是医学科学高水平发展的重要基础。特别是近些年来,基因组学、蛋白质组学、转录本组学及糖组学等各种“组学”(-omics)的发展,以及具有高度整合特性的系统生物学概念的形成,使得细胞生物学又进入了一个全新的发展阶段,这也显示了细胞生物学在未来医学科学发展中的作用和地位。

国内医学院校开始细胞生物学教学的时间还很短,再加上细胞生物学本身的发展很快,以及医学科学的发展对于细胞生物学的需求越来越高,所以,我们的教学体系本身就处于一个完善和发展的过程中。在教育部的统一规划下,国内从事医学细胞生物学教学和科研的一线专家通过辛勤劳动,编写出了这本供全国医学院校各专业共用的基础教材,这标志着我们的医学细胞生物学的教学又发展到了一个新的水平。对此,我感到非常地高兴,同时也向参与本书编写的各位专家表示衷心的祝贺。

这本教材给我的基本感觉是,它把思维启发与知识介绍的关系处理得很合理,把细胞生物学与医学结合的点找得很准。看得出,各位作者在教材的科学性、公共性和实用性方面确实下了很大的工夫。当然,引起我注意的还有,它在编排上体现了细胞与个体发育之间的关系,以及细胞的个性与共性之间的关系;在内容中融入了时空、动态,数量,以及多层次整合等当今生物学中的“热点概念”。我认为,这些做法对于学生创新思维的培养是有意义的。而且,我也注意到该教材还出现了关于细胞生物学研究的思想方法方面的内容,并涉及了“还原论”(reductionism)与“活力论”(vitalism)的观点。思想方法是目前生命科学发展中面临的一个亟待发展的哲学问题,尽管在这方面还有一些争议,但从激发学生的学习灵感和给学生留下思考空间的角度来看,应该说也是必要的。我相信,该教材一定能为我国医学教育的发展发挥出它应有的作用。

在此,我也希望我们的同学或读者,能够将“批判性”(critical)的学习方式引入这门课程的学习,并希望能够直接地与该书的主编和编者进行自由地讨论与交流,这不仅有助于学习的深入,而且也有助于该教材本身的不断完善和提高。

中国细胞生物学会理事长
同济大学校长



2009年6月

前 言

2005年,我们组织国内专家编写的全国高等学校医学规划教材《医学细胞生物学》已由高等教育出版社出版发行,获得了全国高等医学院校的广泛好评。随后,根据国家的“十一五”发展规划,这本教材通过专家评审,被批准为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。因此,本版本的普通高等教育“十一五”国家级规划教材《医学细胞生物学》是在上一版本的基础上修订而成的。

根据教育部和卫生部于2008年10月颁布的《本科医学教育标准》的基本精神,结合本教材上一版本在全国范围内使用后的师生反馈意见,以及两届“全国医学细胞生物学骨干教师讲习班”上关于教材使用的专题座谈会《纪要》的建议,本次修订在维持原来基本框架和内容体系的基础上,着重进行了结构层次、内容选择及语言文字等方面的局部调整和深层优化。在这次修订中,变动较大的主要有两个方面:一是原第六章中的“细胞骨架”和第八章中的“细胞衰老与死亡”分别设为独立的“章”,使得本版本的章数由原来的14章变为了16章;二是原第十章和第十一章的内容有较多的简化和更新,其结构也有相应的调整。与此同时,还编写了与本教材配套的《医学细胞生物学实验指导》和教师使用的《医学细胞生物学电子教材》。通过这次修订,我们希望这个新的版本能够更加适合于学生的“学”和教师的“教”。同时,也希望能够更好地适合于我国医学院校教学体系的发展和医学生知识结构的基本需求。

本教材上一版本的所有编者都参加了本次修订,他们分别来自北京大学、复旦大学、浙江大学、四川大学、西安交通大学、中国医科大学、第二军医大学和第三军医大学。在此基础上,来自同济大学、山东大学、南京医科大学、哈尔滨医科大学、新乡医学院、广东药科大学和海南医学院的老师作为编者也参加了本次修订。为了完成本教材的修订,编写组的所有老师都付出了大量的心血和艰苦劳动,并毫无保留地将他们在一线教学所积累的宝贵经验融入了其中。在此,我对他们为本教材所做出的重要贡献表示衷心的感谢。

在此版本脱稿之际,我要特别地感谢中国细胞生物学会理事长、同济大学校长裴钢院士,他在本教材上一版序言中充分表达了他对我国医学细胞生物学科的现状与发展趋势的肯定,以及对广大医学生们成长的希望。同时,我也要特别感谢中国医科大学宋今丹教授和四川大学杨抚华教授一直对本教材的关心和热情支持。

本教材的此次修订,得到了高等教育出版社医学分社、第二军医大学训练部和基础部的大力支持,在此一并表示感谢。同时,也对连小华教授、瞿晓渊副教授、谢志芳副教授、何志颖讲师、谢东甫讲师,以及攸璞和刘平等同志的支持和帮助表示感谢。

由于我们的水平有限,加之我们对细胞生物学在医学科学和医学教育中的地位和作用的理解不深,此版中的不足或错误在所难免,欢迎广大师生、读者和专家不吝指正。

胡以平

2009年4月于上海

目 录

第一篇 概 述

第一章 细胞生物学与医学 3	第二节 细胞的结构特征 27
第一节 细胞学的诞生与发展 3	一、细胞的大小 27
一、细胞的发现 3	二、细胞的数目 28
二、细胞学说的形成 4	三、细胞的形态 28
三、其他学科的渗透 6	四、细胞的结构 29
第二节 细胞生物学的兴起 6	第三节 细胞的生命特征 31
一、细胞结构知识的深入和整合 7	一、新陈代谢是细胞的基本生命特征 31
二、细胞“时空”特性的认识 8	二、细胞是生命生长、发育和繁殖的基础 31
三、细胞“单位”概念的深化 9	三、遗传性是细胞的重要生命特征 32
第三节 细胞生物学的发展趋势 10	四、细胞生命的进化 32
一、思想方法 10	第四章 细胞生物学的研究技术 33
二、细胞本身的认识 11	第一节 细胞形态结构的观察 33
三、细胞与个体 12	一、显微结构的观察 33
四、细胞与社会 12	二、亚微结构的观察 35
第四节 细胞生物学在医学科学中的	第二节 细胞的分离与培养 39
地位与作用 13	一、细胞的分离 40
一、细胞与人体的生长发育 13	二、细胞的体外培养 40
二、细胞与人类疾病 13	三、细胞融合 45
三、细胞与医学研究 13	第三节 细胞组分的分析 46
第二章 细胞的起源与进化 15	一、细胞器和大分子的离心分离 46
第一节 细胞的起源 15	二、蛋白质的层析分离 47
一、地球上原始生命的诞生 15	三、蛋白质的电泳分析 47
二、细胞的发生 16	四、RNA 的分离与分析 48
第二节 细胞的进化 16	五、DNA 的分离与分析 49
一、病毒是非细胞形态的有机体 16	第四节 活细胞内分子的分析 49
二、支原体是最小、最简单的细胞 17	一、细胞内分子的示踪 49
三、从原核细胞到真核细胞 17	二、细胞内离子浓度的测定 50
四、从原核生物演化为真核生物 19	三、特殊分子向细胞的导入 52
第三章 细胞的基本特征 21	四、细胞内特异分子的原位鉴定 52
第一节 细胞的分子基础 21	第五节 细胞的活体内研究 53
一、细胞的小分子物质 21	一、细胞的活体内移植 53
二、细胞的大分子物质 23	二、活体动物细胞的遗传修饰 54

第二篇 细胞的结构及其功能

第五章 细胞膜及其表面	59	第一节 细胞质基质	119
第一节 细胞膜的分子结构和特性	59	一、细胞质基质的化学组成	119
一、膜的化学组成	59	二、细胞质基质的理化特性	119
二、膜的分子结构	65	三、细胞质基质的功能	120
三、膜的主要理化特性	67	第二节 核糖体	120
第二节 细胞表面特化结构	72	一、核糖体的形态结构	120
一、微绒毛	72	二、核糖体的类型与理化特性	121
二、褶皱	72	三、核糖体的形成与组装	122
三、圆泡	73	四、核糖体与蛋白质的合成	123
四、细胞内褶	73	五、核糖体的存在形式	124
五、纤毛和鞭毛	73	第三节 内膜系统	126
第三节 细胞连接	73	一、内质网	126
一、封闭连接	74	二、高尔基复合体	131
二、锚定连接	75	三、溶酶体	135
三、通讯连接	77	四、过氧化物酶体	139
第四节 细胞外基质	78	五、核膜	141
一、氨基聚糖和蛋白聚糖	79	六、内膜系统与细胞内的房室化	141
二、胶原和弹性蛋白	80	七、内膜系统与膜流	141
三、非胶原糖蛋白	81	八、内膜系统的起源	142
第五节 细胞膜与物质的跨膜转运	82	第四节 线粒体	143
一、穿膜运输	82	一、线粒体的结构	143
二、膜泡运输	91	二、线粒体的化学组成	145
第六节 细胞膜受体	96	三、线粒体的功能	145
一、膜受体的结构和分类	97	四、线粒体的半自主性	151
二、膜受体的特性	98	五、核编码蛋白质向线粒体的转运	152
三、膜受体的数量与分布	100	六、线粒体的发生	157
四、受体的激动剂和阻断剂	100	七、线粒体与医学	157
第七节 膜受体与信号转导	100	第七章 细胞骨架	160
一、细胞的化学信号分子、受体及 G 蛋白	101	第一节 概述	160
二、胞内主要信号通路	103	一、组成	160
三、蛋白激酶对底物的磷酸化作用	107	二、功能	160
第八节 膜受体与细胞识别	109	三、研究方法	161
一、细胞识别的分子基础	109	第二节 微管	163
二、细胞识别所引起的反应类型	110	一、微管的结构与微管蛋白	163
第九节 膜抗原与免疫作用	111	二、微管结合蛋白	164
一、细胞膜抗原	111	三、微管的组装和极性	164
二、淋巴细胞与特异性免疫作用	112	四、微管的功能	167
第十节 细胞膜与医药学	114	第三节 微丝	170
一、膜转运系统异常与疾病	114	一、微丝的结构与肌动蛋白	170
二、膜受体异常与疾病	114	二、肌动蛋白结合蛋白	170
三、癌变和细胞表面关系	115	三、微丝的组装	172
四、膜生物工程与医药学	117	四、微丝的功能	173
第六章 细胞质和细胞器	119	第四节 中间纤维	178

一、中间纤维的结构和中间纤维蛋白	178	第三节 染色质和染色体	191
二、中间纤维结合蛋白	179	一、染色质和染色体的化学组成	191
三、中间纤维的组装及其调节	180	二、染色质的种类	193
四、中间纤维的功能	180	三、染色质的结构与组装	194
第五节 细胞骨架与疾病	182	四、染色体的结构	197
一、细胞骨架与肿瘤	182	五、核型与带型	199
二、细胞骨架与神经系统疾病	182	第四节 核仁	201
三、细胞骨架与遗传性疾病	182	一、核仁的化学组成	201
第八章 细胞核	184	二、核仁的结构	201
第一节 核膜	185	三、核仁组织者区和核仁周期	202
一、核膜的化学组成	185	四、核仁的功能	202
二、核膜的亚微结构	185	第五节 细胞核的功能	204
第二节 核纤层和核骨架	188	一、遗传信息的储存	204
一、核纤层	188	二、遗传信息的复制	204
二、核骨架	189	三、遗传信息的转录	207

第三篇 细胞的生命现象及其发生与延续

第九章 细胞的增殖与分化	217	第三节 细胞凋亡	266
第一节 细胞分裂	217	一、细胞凋亡的概念与特征	266
一、无丝分裂	217	二、细胞凋亡的影响因素	269
二、有丝分裂	217	三、细胞凋亡的分子机制	269
三、减数分裂	226	四、细胞凋亡的检测	272
第二节 细胞周期	231	五、细胞凋亡的生物学意义	273
一、细胞周期的基本概念	231	六、细胞凋亡与疾病	274
二、细胞周期各时相的动态关系与生物大分子的合成	232	第十一章 生殖细胞与受精	276
三、细胞周期的调控	233	第一节 精子	276
四、细胞周期时相的测定和细胞的同步化	245	一、精子的形态特征	276
第三节 细胞分化	246	二、精子的发生	277
一、细胞分化的基本特征	247	三、精子发生的分子机制	278
二、细胞分化的调控	248	第二节 卵细胞	279
三、影响细胞分化的因素	253	一、卵细胞的形态特征	279
第四节 细胞的增殖分化与疾病	255	二、卵子的形成过程	280
一、细胞增殖周期与疾病	255	三、哺乳动物精子发生和卵子发生的比较	281
二、细胞分化与肿瘤	256	第三节 受精	282
第十章 细胞的衰老与死亡	260	一、精子的激活和获能	282
第一节 细胞衰老	260	二、顶体反应	283
一、细胞衰老的概念和特点	260	三、精-卵融合	284
二、细胞的寿命与 Hayflick 界限	260	四、皮层反应	285
三、细胞衰老的表现	261	五、受精与医学	285
四、细胞衰老的发生机制	261	第十二章 细胞与个体发育	287
五、细胞衰老的相关基因	263	第一节 细胞在个体发育中的时空行为	287
第二节 细胞死亡	264	一、“受精—卵裂”的过渡	287
一、细胞死亡的原因	265	二、卵裂	287
二、细胞死亡的特征与形式	265	三、胚层分化	288

四、器官发生	290	二、感觉上皮细胞的更替	302
第二节 干细胞在个体发育中的作用	292	三、小肠上皮细胞的更替	303
一、干细胞的基本特性	292	四、肝细胞的更替	303
二、胚胎干细胞	295	五、血管内皮细胞的更替	304
三、成体干细胞	296	六、血细胞的更替	304
四、干细胞研究的生物学意义	298	第二节 与细胞群体平衡性相关的几个 生物学问题	305
第十三章 成体组织中细胞群体的 动态平衡	300	一、组织再生	305
第一节 组织中细胞更替的现象及其 发生机制	300	二、肿瘤发生	306
一、皮肤表皮细胞的更替	300	三、个体衰老	306
第四篇 细胞与生物工程			
第十四章 细胞工程	311	二、目的基因的重组	325
第一节 主要相关技术	311	第二节 目的基因的表达	325
一、大规模细胞培养	311	一、大肠杆菌表达系统	325
二、细胞核移植	315	二、酵母表达系统	326
三、基因转移	318	三、哺乳动物细胞表达系统	327
第二节 动物细胞工程的应用	319	第三节 表达产物的分离纯化	328
一、医用蛋白质的生产	320	第十六章 基因组工程	330
二、基因工程动物的产生	320	第一节 产生背景	330
三、基于细胞的组织工程	321	一、“网络”概念的形成	330
四、细胞治疗	322	二、基因组结构的复杂性	330
第十五章 基因工程	324	三、研究技术的发展	331
第一节 目的基因的分离与重组	324	第二节 技术特点	331
一、目的基因的分离	324	第三节 应用前景	332
主要参考书目	334		
索引	335		

第一篇

概 述

在地球上,所存在的物质可大致分为生物和非生物两大类。从化学上讲,它们都是由各种化学元素所组成,这似乎没有什么特别。但如果从表现形式上讲,它们的差别就显得十分令人惊讶。其中,最为本质的差别就在于生物有生命,而非生物则无。然而,到底什么是生命?它的本质是什么?以及它是如何发生的?这些都是目前还不能真正回答的问题,也是生物学家和其他领域的科学家一直在探讨和关心的问题。

地球上的生物种类很多,估计有 1 000 万至 1 亿种。就其外观和生活习性来说,它们之间总是有差异存在,而且其程度还可以是非常显著。如生活在陆地上的老虎与生活在海洋中的海草,需要在显微镜下才能观察到的细菌与肉眼就能看到的大树等。但就其内在特性而言,它们则都是由细胞组成,而且,其细胞的基本功能又大都具有相似的发生机制。所以,生物学的基本任务实际上是要通过对于共性和个性这两大主题的探讨,以实现对于生命本质的认识。

细胞生物学是生物学的一个分支学科,它要从细胞的层面去认识生命的本质。在 20 世纪中,由于“基因—蛋白质—表型”之间关系的破译,以及人类和许多生物类型基因组结构的认识,使细胞生物学的研究有了新的思路。由此,也形成了以细胞生命现象为中心的多层面、多学科或多领域的整合性研究模式。这样的发展趋势,再加上细胞是所有生物体结构和功能的基本单位的科学事实,这在客观上,显示了细胞生物学在生命本质认识中的重要性。

人体是由细胞组成的,它的各种生理现象或病理改变的发生,同样服从于生物学的基本原理。所以,对于一个医学生或医学科学工作者来说,必须要有一定的细胞生物学基础。本篇是本教材的引言,目的是希望通过对于细胞与人体关系的理解,以及细胞生物学的过去、现在与将来等方面的了解,以说明细胞生物学与医学的关系,并帮助学生理解建立一个从细胞层面去认识各种医学问题的知识体系的重要性。同时,通过对于细胞的起源与进化,以及细胞基本特征的介绍,使同学的知识范围能够从动物细胞扩大到整个生物界,乃至无机界。这对于生命现象本身的认识和创新思维的形成将是有帮助的。在此基础上,本篇还重点地介绍了当今细胞生物学中的一些基本的研究方法。这部分内容可以帮助同学理解细胞生物学的知识是如何产生的,而且有助于以后的医学实践或科学研究。

第一章

细胞生物学与医学

细胞生物学(cell biology)是探讨细胞生命现象的发生规律及其本质的科学。

细胞的生命现象是细胞生命特性的表现形式,主要有细胞的生长、分裂、分化、遗传、变异、发育、运动、兴奋传导、信号转导、癌变、衰老及死亡等。细胞是由各种化学物质通过特定方式所组成的一个具有空间特性和时间特性的四维体系,也是生物体结构和功能的基本单位。细胞生命现象的研究,是以物理学、化学和数学的基本原理为思想方法,运用实验生物学和分子生物学等学科或领域的理论知识和技术方法,从分子水平、亚细胞水平、细胞水平及个体水平所进行的分别研究或综合性研究。然而,细胞也有一些是经典实验生物学难以解释的特性,这也使得细胞生命现象的发生机制显得十分奥妙。

细胞生物学兴起于 20 世纪 50 年代,是在先前早已存在的细胞学(cytology)的基础上发展起来的。当今的细胞生物学已是现代生物学(modern biology)的重叠核心学科(overlapping core discipline)之一,它不仅能对细胞本身的各种生物学现象进行不同学科层面的分别研究或者整合性的系统解释,而且也能对各种生物医学问题的认识或深层次研究提供理论体系和技术平台。同时,也作为现代生物技术的基本组成部分,对生物体遗传性状的改造及其利用发挥着重要的作用。更为值得关注的是,新近发展起来的基因组学(genomics)和蛋白质组学(proteomics)等新兴学科或领域的知识和信息的大量产生,以及基因工程动物等高集成性的实验研究体系的引入,预示着细胞生物学又将进入一个新的快速发展时期。

第一节 细胞学的诞生与发展

细胞学是研究细胞的形态、结构、功能和进化的科学。

细胞学的英文“cytology”来源于希腊名词“kytos”,是“容器”(container)的意思,这也反映了当时人们对于细胞的一般理解。细胞学是生物学的一门分支学科,形成于 19 世纪下半叶,一般将 J. Carnog 于 1884 年创办的细胞学杂志(*La Cellule*)的正式出版作为标志。也有人将 O. Hertwig 于 1892 年所出版的《细胞与组织》(*Zelle and Gewebe*)一书为标志。细胞学经历近百年的发展,形成比较完整的知识体系,由此也构成当今细胞生物学兴起和发展的科学基础。从学科发展的主流来看,细胞学已经过渡为细胞生物学。

然而,由于细胞学的一些理论知识和技术方法在有的学科或领域(如病理学、血液学及肿瘤学等)中的一直沿用,所以,在有些学科的实际研究或工作中仍可见有“细胞学”一词的使用。

一、细胞的发现

细胞被发现于 300 多年前。它的发现,是显微镜的发明与应用的结果,也是细胞学萌芽的标志。

显微镜是一种微观形态的观察工具,是在放大镜(当时广泛用于古董鉴定)和望远镜的基础上发展起来的。最早的显微镜出现于 1590 年,由荷兰眼镜商 Hans Janssen 和他的儿子 Zacharias Janssen 制造。这种显微镜由两个透镜组成,其长度超过 1.83 m,由于其光学性能不够理想,故未显示出特别的实用性。

在随后的几十年中,它的技术改进速度很快,出现了平凸透镜、螺旋式镜筒和聚焦装置等结构,使显微镜的光学性能得到了显著的提高,并在科学研究中开始有了实用价值。到19世纪中叶,复式显微镜的结构和性能已经趋于理想和稳定,而且,其基本设计也被沿用至今。

在显微镜的这一发展过程中,特别值得注意的是英国物理学家 R. Hooke(1635—1703)。他于1665年发表了《显微图谱》(*Micrographia*)一书,描述了他采用自制的复式显微镜观察软木(栎树皮)及一些其他的植物组织,发现它们为许多微小孔隙所组成的蜂窝状结构,并将这些微小孔隙称之为细胞(cell)。“cell”一词来源于拉丁名词“*cellulae*”,是指蜂巢中六边形的小孔。其实,Hooke当时所观察到的,只是细胞死亡后所残存下来的、由细胞壁所构成的孔隙,而并非是后来真正意义上的细胞。尽管如此,他的发现在科学上仍然具有里程碑意义,因为他将人们对于生物体的认识引向了微观水平,而且“cell”一词也被沿用至今。

事实上,最早观察到真正活细胞的科学家是 J. Swammerdan(1637—1680)。他于1668年,用高倍简单显微镜(由一个透镜组成)在虱子和青蛙上观察到了血细胞。但也有人认为,应该是荷兰的生物学家 A. Leeuwenhoek,因为他于1674年在池塘水中发现了原生动物。这可能与 J. Swammerdan 的发现是在他去世许多年之后才被发表有关。在此之后,许多学者对不同的生物体进行了观察,使得关于细胞的认知逐步加深。然而,细胞基本结构被真正认识的过程则经历了100多年的时间。在此过程中,许多学者对此有过重要的贡献,如:A. Leeuwenhoek(1700年)在鲑鱼的红细胞中发现了细胞核;W. Hewson(1777年)在无脊椎动物的红细胞中观察到了细胞核;F. Fontana(1781年)在鳗鱼皮肤的上皮细胞中发现了细胞核;G. R. Treviranus(1805年)发现毛茛科植物花蕾中的相邻细胞之间有膜作为界限。而且发现,通过这个界限还可将两个相邻的细胞分开,而不会造成损伤。由此便提出了“细胞是彼此分离的单位”的观点;J. Moldenhawer(1812年)通过细胞分离的方法证实了细胞的个体特性;P. J. F. Turpin(1829年)提出了“植物体是由互不依赖的单个细胞组成的聚合体”的观点。随后,F. J. F. Meyen(1830年)发表了第一篇关于植物解剖和结构的综述,提出了“细胞是一个由膜所包围的实体”的观点。这一观点的提出,标志着“细胞是一个空腔或小室”的概念的废除。同时,也意味着“细胞”被赋予了一个全新的内涵。

二、细胞学说的形成

随着细胞认识的不断加深,以及利用显微镜对生物体的广泛观察,人们逐渐意识到了细胞在各种生物体的结构和功能中的统一性。这一发展,集中地体现在19世纪30年代至50年代期间细胞学说(cell theory)的正式形成。

经典的细胞学说主要表述了四个基本概念:①所有生物体都是由细胞构成的。②细胞是生物体结构和功能的基本单位。③细胞是生命的基本单位。④细胞来源于已经存在的细胞。细胞学说从整个生物界的层面说明了动物和植物的统一性,细胞与生物体的结构和功能之间的相互关系,以及生物体中各种细胞的起源。这些概念的明确提出,不仅为当时的细胞研究提供了一套理论体系,而且也为后来细胞学的形成和发展奠定了科学基础。同时,也将生物学的研究推进到了微观水平。恩格斯曾对细胞学说给予过高度的评价,并将其与进化论和能量守恒定律并列为了19世纪自然科学的三大发现。

客观上讲,细胞学说是 R. Hooke 发现细胞后近两个世纪的探索的全面总结和科学整合。然而,对其具有突出贡献的科学家则应该是德国的植物学家 M. J. Schleiden(1804—1881)和动物学家 J. Schwann(1810—1882),因为他们于1838年和1839年分别发表了“所有植物体都是由细胞及其产物组成”和“所有动物体都是由细胞组成”的观点。而一般认为,他们关于动物和植物的这一相似观点的发表,是细胞学说正式形成的标志。也正因为如此,M. J. Schleiden 和 J. Schwann 的名字便与细胞学说联系到了一起。这就如同20世纪50年代 Watson 和 Crick 的名字与 DNA 双螺旋结构的关联性一样。但值得注意的是,A. Braun 于1845年提出了“细胞是生命的基本单位”的观点,使细胞学说的概念从动物

和植物扩大到了整个生物界。再有就是,病理学家 R. Virchow(1821—1902)也对于细胞学说的发展有过重要的贡献。因为他于 1858 年提出了“细胞来源于细胞”的观点,纠正了 M. J. Schleidan 在 1838 年的论文中就细胞起源的问题,所提出的“非细胞形成”(free cell formation)的观点。而且,R. Virchow 还利用病理学的实验证据,强调了细胞学说同样适合于医学。

细胞学说的提出,以及其被广泛地接受和应用,将当时的生物学研究从宏观水平和大体水平引入到了微观水平,同时也导致了对于细胞本身认识的深入。特别是在 19 世纪下半叶,显微镜油镜(放大倍数和分辨率明显提高)的投入使用,再加上显微镜标本制备中的切片、固定和染色等技术的发展,使细胞的许多内部结构在一个相当短的时期内被先后发现,而且其相关知识一直被沿用至今。如 T. Boveri 和 V. Beneden 于 1887 年发现了中心体;C. Garnier 于 1897 年发现了内质网;C. Benda 于 1898 年发现了线粒体;C. Golgi 于 1889 年发现了内网器(即高尔基复合体)等。这些发现,意味着从根本上改变了先前认为“细胞质是由均一的原生质所组成”的观点。与此同时,细胞的许多重要生理活动也被相继发现,如:F. A. Schneider 于 1873 年首先描述了细胞分裂过程中细胞核的变化,并发现了细胞分裂的前期、中期,以及纺锤体的形成。对于细胞分裂这一生命现象来说,他的发现应该是最早的,但遗憾的是,由于他论文发表在一个读者很少的杂志中,以致在 8 年之后才被一篇关于细胞分裂的综述文章所引用,并由此而得到介绍。W. Flemming 于 1892 年首先精确地描述了细胞分裂的过程,并发现了在处于分裂状态的细胞中有姊妹染色单体移向细胞两极的现象,而且称细胞分裂为有丝分裂(mitosis)。E. Beneden 于 1883 年发表了染色体遗传连续性的原理,并报告了在生殖细胞发生中有染色体数目减少的现象,而且提出了“精子和卵子为单倍体,在受精后便恢复为二倍染色体数目”的概念。W. Hertwig 和 E. Strasburger 于 1884 年分别提出“细胞核是遗传特征的载体”等。通过这一时期的快速发展,人们对于细胞的结构和生理活动开始有了比较全面的认识。同时,也从科学的角度加深了对于细胞学说的理解和接受。

至此,关于细胞的研究已经逐步成为当时生物学(biology,这一名词最早由 K. F. Burdach 于 1800 年创造,并用来指人体形态生理和精神方面的研究)中一个重要的,而且是十分活跃的分支学科,即细胞学(cytology)。一般认为,比利时生物学家 J. Carnoy 于 1884 年的《细胞学杂志》(*La Cellule*)的创刊,是细胞学开始作为一门独立学科的标志。但也有人认为,德国的胚胎学家和解剖学家 O. Hertwig 于 1892 年出版的《细胞与组织》(*Zelle und Gewebe*)是细胞学形成的标志。无论如何,细胞学在这一时期已经成为一个独立的学科,而且对当时整个生物学的发展发挥了重要作用。细胞学对当时生物学的影响,集中表现在细胞学的理论知识开始被用于生物体的发育和遗传问题的探讨。E. B. Wilson 于 1896 年发表的题为《发育和遗传中的细胞》(*The Cell in Development and Heredity*)的论文。该论文全面地总结了细胞学说创立后的半个世纪中细胞研究的主要成就,反映了当时细胞学的发展主流及其在整个生物学中的地位。也正是由于细胞学的发展,以致后来发现的孟德尔定律、摩尔根发现的连续性遗传现象,以及动物胚胎发育的现象等生物学问题才有了合理的解释。

我国的生物学家贝时璋先生对于细胞产生的方式提出过“细胞重建”(cell reformation)的观点。1932 年,他在杭州采集到一种头部形态很特别的南京丰年虫(一种甲壳类动物),并发现其性别为“中间性别”,即非雌非雄,亦雌亦雄。进一步研究发现,这种中间性别的丰年虫在其生活的某一时期中,可以发生性别的转变(即转变成雌性或雄性)。而且在这种中间性别的丰年虫的卵母细胞中观察到了新形成的细胞。在结合一些其他的相关研究后,他认为这种新细胞是以母细胞的细胞质中的卵黄颗粒为基础材料,经由“自组织”的方式而逐渐形成的。贝时璋将这种细胞形成的方式称为“细胞重建”。在后来的研究中,他和他的研究组又证明了,不论是生殖细胞还是体细胞,不论是真核细胞还是原核细胞,都有细胞重建现象的存在。

然而,贝时璋所发现的这种“细胞重建”的新细胞产生方式,在动物个体生长发育中的生物学意义,以及与普遍存在的“细胞分裂”的新细胞产生方式之间的关系,则需要进一步的探讨。

三、其他学科的渗透

进入 20 世纪以后,细胞学的研究开始有了其他相关学科(如胚胎学、遗传学、化学、物理学、数学、生理学及病理学等)的技术和方法的介入,使得 200 多年来仅仅局限于通过光学显微镜对细胞结构和功能进行简单观察的局面发生了改变,也由此导致了细胞学进入了一个新的发展时期。在这一时期中,主要的进展有:

1. 组织细胞培养技术的建立 最早是美国生物学家 R. G. Harrison 于 1907 年将蛙胚的神经管组织置于淋巴液中培养,发现有神经细胞长出,而且还注意到了轴突的“外向性生长”。他的工作使人们知道了细胞可以在体外培养,由此也意识到了体外培养的细胞有可能作为相关研究的实验材料。随后,美国的实验生物学家 A. Carrel 于 1912 年培养了鸡的心脏成纤维细胞(据称,他当时所培养的细胞在实验室里生长了 34 年),并由此发展起来了一套比较规范的组织细胞的培养技术。这套技术的出现,对细胞学后来的发展影响很大,因为它使体外活细胞的研究成为可能。

2. 细胞膜理化特性认识的加深 首先是 C. E. Overton 采用渗透实验,于 1895 年首次证明了细胞膜具有半透性,而且发现物质的脂溶性高低与其进入细胞的能力有关,并于 1900 年首次提出了细胞膜具有脂质特性的概念。随后,荷兰 E. Gorter 和 F. Grendel 采用化学和数学的方法对红细胞膜进行研究,于 1925 年首次提出了“细胞膜是由类脂双层组成”的观点。这一观点陆续地得到了其他一些学者的证实和修正,并且成为后来出现的液态镶嵌模型的科学基础。

3. 整体细胞中核酸和蛋白质分析技术的出现 早在 19 世纪中叶,人们就陆续地知道了细胞是由蛋白质和核酸组成的。然而,这些知识都是来自于将细胞核和细胞质分开后,分别进行化学分析的结果,而对于它们在完整的细胞内的存在与分布情况则知道甚少。1924 年 R. Feulgen 和 H. Rossenbeck 创立了可以特异性地对细胞内 DNA 进行原位染色的方法(被称为“福尔根染色”),证实了先前已有的关于 DNA 只存在于细胞核的观点。1936 年, T. Caspersson 报道了一种由他发展的紫外线显微镜,这种显微镜可以用来测定单个细胞中核酸和蛋白质的含量。如果结合福尔根染色法,还可将 DNA 和 RNA 区分开。随后, J. Brachet(1940 年)又创立了可以特异性地对细胞内 RNA 进行定位染色的方法,而且发现 RNA 可存在于细胞核、核仁和细胞质中。值得注意的是, J. Brachet 和 T. Caspersson 分别采用不同的实验方法,几乎同时地发现了“处于快速蛋白质合成状态的细胞中的 RNA 含量明显高于处于休止状态的细胞”的现象,并分别提出了“RNA 在蛋白质的合成中具有中心作用”的观点。这些进展,为后来 DNA 双螺旋模型和中心法则的提出奠定了知识基础。

4. 电子显微镜的出现与应用 1933 年,德国的电气工程 E. A. Fruska 发明了世界上的第一架电子显微镜(Ruska 因此于 1986 年获得了诺贝尔物理学奖)。1939 年,德国 Siemens 公司根据 Ruska 的设计生产了世界第一架商用电子显微镜。随后,电子显微镜便开始被应用于包括生物学在内的许多领域。在生物学中,由于电子显微镜的放大倍数(可上百万倍)和分辨率都很高,故在细胞、病毒、核酸、蛋白质,甚至原子等微小粒子的结构分析中显示出了极高的有效性。也正是由于电子显微镜的投入应用,使得细胞结构的认识进入了超微水平,而且出现了对细胞的所有结构都从超微水平进行重新认识的全新局面,由此便导致了细胞学理论和知识的丰富和发展。

第二节 细胞生物学的兴起

细胞生物学兴起于 20 世纪 50 年代以后。因为在那之后,电子显微镜技术、细胞化学技术和细胞组分分离技术得到了综合应用,再加上分子生物学的介入,人们对细胞的认识从显微水平进入到了超微水平,乃至分子水平。然而,最为突出的进展则表现在人们对于经典细胞学说中“细胞是生物体结构和功能的基本单位”这一概念的深入理解,使得细胞成为生物学中探讨生命现象的发生规律及其本质的一个

综合性的研究层面或研究体系。也正是由于这一发展趋势的形成,细胞的研究不再仅仅是“为了认识细胞而研究细胞”,而是被赋予了“通过细胞去解读生命”的全新内涵。所以,此时的“细胞学”的学科地位已经上升到了生物学的层面,也正因为如此,出现了“细胞生物学”(Cell Biology)这一全新的学科名称。

一、细胞结构知识的深入和整合

从显微水平、超微水平和分子水平对结构的综合认识,是20世纪40至60年代期间细胞科学快速发展的主要内容。这些发展,主要有赖于电子显微镜本身的发展与应用。1945年3月,美国Rockefeller大学的A. Claude, K. R. Porter和F. Fullam在《实验医学杂志》(*The Journal of Experimental Medicine*),发表了世界上的第一张完整细胞的电镜照片。其照片显示的是一个体外培养的、来源于鸡胚的成纤维细胞,放大倍数为1 600倍。这张照片的发表,标志着电子显微镜在细胞结构研究方面成功应用的开始。

后来,随着电子显微镜性能的提高、超薄切片技术的发展,以及生物化学和细胞组分分离等理论和技术的介入,细胞结构研究出现了一个快速发展的阶段,由此产生了大量的关于细胞结构方面的新知识,也由此形成了一个在显微水平、超微水平和分子水平可以高度统一的知识体系。从历史上看,电子显微镜技术对于这一发展阶段的贡献至少表现在以下三个方面:

1. 细胞显微结构从亚微水平的重新认识 显微镜对于细胞结构的认识发挥了重要作用,但由于其放大倍数(最大为1 000倍)和分辨率(最小分辨率距离为 $0.2\ \mu\text{m}$)的限制,故通过这一手段能够得到的信息也是有限的。如细胞或组织切片在经过一定的特殊染色之后,在光学显微镜下,线粒体看上去就是一些点状物,高尔基复合体或内质网看上去就是一些点片状或网状的染色斑,而根本看不清楚其精细的结构。然而,电子显微镜的放大倍数可达几十万倍,两点之间的分辨率可达1 nm以下。因此,通过电子显微镜便可观察到各种细胞结构的精细结构,如内质网、高尔基复合体及线粒体实际上都是由膜所组成的,而且都有其各自的结构特征;中心体实际上是由管状结构所组成的复合体;细胞周围确实有细胞膜的存在(光镜下看到的实际上是细胞质外侧的界面,而非真正看到了细胞膜)。而且还发现,细胞膜和细胞内的所有由膜组成的结构(统称膜相结构,membranous structure)的膜的垂直切面在高倍放大的电镜下,都表现为“暗—明—暗”的结构特征,由此也出现了“单位膜”(unit membrane)的概念。

2. 更多细胞结构的发现 在光学显微镜下,细胞结构显得似乎非常简单,因为能够见到的就是细胞核、细胞质,以及细胞质中一些散在的结构。但在电镜下,可观察到的细胞结构则是相当复杂的。除光镜下可见的那些结构外,还能观察到一些在光镜下观察不到的结构。例如,与蛋白质合成相关的核糖体,与细胞消化功能有关的溶酶体,与细胞解毒功能有关的过氧化物体,与细胞骨架组成相关的微管、微丝及中间丝等。而且,还发现在核周围的核膜是由双层的膜组成的,并有核孔的存在。

3. 多层次结构知识的整合 电子显微镜的分辨范围很宽,其下限可为100 nm(这正好进入了光学显微镜的分辨范围),其上限可达1 nm(这不仅远远地超过了光学显微镜的分辨范围,而且其理论分辨能力已经达到原子水平)。也正是由于电子显微镜的分辨力的范围很宽,再加上各种生物化学技术以及细胞组分分离技术的应用,使得人们对于细胞结构的认识在显微水平、亚微水平和分子水平上得到了统一。如细胞中的线粒体经特殊的染色之后,在光学显微镜下呈颗粒状,而在高倍放大的电子显微镜下则为由双层膜组成的囊状结构,而且其内膜又折叠成许多的嵴状结构。并在其嵴的表面还附有许多颗粒状结构,经细胞化学分析知道,这些颗粒状结构实际上就是先前早就知道的ATP酶复合体。这一关系的明确,不仅丰富了线粒体结构方面的知识,而且也实现了生物化学中能量代谢的功能定位;细胞膜在光学显微镜下实为细胞内外界限的这样一个推论概念,而在电子显微镜下则可以直接地观察到它的存在,并且在高倍放大的电子显微镜下还可观察到它的呈“暗—明—暗”的双层结构。这一结构特征与生物化学分析的结论恰好吻合,即细胞膜是由双层脂质组成,电镜下所见到的两个致密层实际上就是类脂双层。由于这一关系的认识,使得细胞膜的亚微结构与分子组成得到了统一,而且也成了理解细胞膜的

生物学特性的知识基础。又如,细胞分裂间期的细胞核和分裂过程中的染色体在光镜下分别呈现为圆球状和杆点状,而在化学上早就知道核物质主要是核酸和蛋白质,也正是因为因为在电子显微镜下看到 DNA 分子,以及由 DNA 和蛋白质组成的串珠状的核小体结构,由此才认识到了细胞核的形态特征在细胞周期中的动态关系,也由此知道核酸和蛋白质与细胞核和染色体的关系。当然,电子显微镜技术在核酸和蛋白质等方面也发挥重要作用。

二、细胞“时空”特性的认识

随着细胞结构认识的深入和发展,人们逐步意识到细胞内各种结构的分布及其相互关系都是特定的,细胞各种生命活动的发生也同样具有其特定的空间位置和特定的时间顺序。这一进展,也主要是由于电子显微镜技术、细胞化学技术和细胞组分分离技术综合应用的结果。因为电子显微镜技术实现了细胞内部精细结构的认识,而细胞化学技术和细胞组分分离技术则实现了各种内部结构的生物化学特性及其生理功能的认识。由此,至少导致了以下几个方面的进展:

1. 细胞质中化学物质的区域化 细胞质中有很多细胞器(organelle),如细胞核、线粒体、内质网、高尔基复合体、溶酶体及过氧化物体等。凡是含有酶的细胞器,都是由膜包围而成,而且在细胞生长和代谢活动中都具有各自特定的生物学功能。例如,细胞核(由双层膜围成)中含有与 DNA 和与 DNA 复制及转录有关的各种酶,与细胞各种生命活动遗传信息的复制与转录有关;线粒体(由双层膜围成)中含有柠檬酸循环及氧化磷酸化等酶系,与细胞能量代谢相关;高尔基复合体(为单层膜围成的扁平囊状结构)中含有各种糖基化酶、水解酶及硫酸化酶等,与蛋白质的加工及修饰有关;溶酶体(为单层膜围成的囊泡状结构)中含有各种水解酶类,与细胞的消化功能有关。对细胞质中的这种区域化特性的认识,使人们知道了细胞质中各种化学反应之所以能够有序地进行,而不会相互干扰的结构基础。

2. 细胞器存在的时空特性 细胞质中细胞器的种类很多,每一种细胞器的数量则又可以很多。有人做过估计,如果把一个细胞质中所有的细胞器聚集在一起,其体积可能要占细胞质总体积的一半以上。实际上,这些细胞器在细胞质中的排布总是与细胞的功能活动相适应的,而并不是随机分布的。例如,线粒体与细胞的能量代谢有关,它的分布大多集中于能量需求的部位;细胞核、内质网、高尔基复合体与蛋白质的生物合成及修饰有关,它们在细胞质中的分布就具有位置上的相邻性,有时还可见有按上面所述顺序、并朝细胞膜方向排布的趋势。特别值得注意的是,在细胞质中发现由蛋白纤维所交织而成的网状结构(即细胞骨架)的存在,得到细胞质中的各种细胞结构都被“网络”于其中的直接证据,这就使人们知道了细胞的这些内部结构在细胞质中具有特定空间排布特性的结构基础。当然,各种细胞结构的分布位置也并不是固定不变的,它们常常随细胞所处状态的不同而发生变化。例如,在早期发育的胚胎细胞中,细胞器的空间排布随其发育进程的变化就十分明显;在干细胞分化的过程中,各种细胞器的数量及其空间排布也是随其分化的进程而改变;当细胞处于有丝分裂间期时,中心体位于细胞的中央,而在有丝分裂期间则移向细胞的两极。

3. 细胞器功能活动的时空特性 细胞质中的各种细胞器都具有各自特定的功能,但在整个细胞的生理活动过程中,它们的功能活动则具有高度的时空特性,由此保证各个细胞器在细胞生理活动中功能活动的统一性和协调性。例如,哺乳动物肾小管上皮细胞靠基底膜一侧的细胞膜与原尿中电解质的重吸收有关(其能量需求很高),线粒体在这一侧的细胞质中的含量就非常丰富,因为线粒体能够提供所需的能量;呼吸道上皮细胞或肠道上皮细胞有分泌黏蛋白的功能,在这些细胞靠管腔一侧的细胞质中,内质网和高尔基复合体就特别发达,因为它们与分泌蛋白的合成有关;又如,在饥饿状态时,肝细胞中溶酶体的数量可以大量增加,由此加速肝细胞中肝糖原的水解,以补充血液中葡萄糖的浓度。

4. 细胞在个体中存在的时空特性 细胞是生物体结构和功能的基本单位,但在多细胞生物体中,不同的细胞类型总是具有不同的存在形式。即便是同一细胞类型,当它们在不同的发育阶段也可表现出不同的生理功能。例如,在成年人体中有 2×10^{14} 个细胞,它们至少可被分为 200 多种类型。这些细胞都以其特定的形态结构存在于人体特定的空间位置,并发挥其特定的功能作用。如皮肤细胞存在于